

## Síntese e Avaliação do Perfil Antiplaquetário de Novos Derivados de Tioureias

Luís E. G. Dorneles<sup>1\*</sup>(PG), André L. Lourenço<sup>2</sup>(PG), Gil M. Viana<sup>1</sup>(PQ), Carlos R. Rodrigues<sup>3</sup>(PQ), Plínio C. Sathler<sup>1</sup>(PQ), Helena C. Castro<sup>4</sup>(PQ), Aline G. M. Fraga<sup>1</sup>(PQ), Lúcio M. Cabral<sup>1</sup>(PQ).

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, LabTIF, Faculdade de Farmácia, Ilha do Fundão, CEP 21541-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. <sup>2</sup>Universidade Federal Fluminense, Hospital Universitário Antônio Pedro, Departamento de Patologia, Centro, CEP 24033-900, Niterói, RJ, Brasil. <sup>3</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, ModMolQSAR, Faculdade de Farmácia, Ilha do Fundão, CEP 21541-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. <sup>4</sup>Universidade Federal Fluminense, LABioMol, Departamento de Biologia Celular e Molecular, Outeiro de São João Baptista, CEP 24020-141, Niterói, RJ, Brasil. \*legdorneles@ufrj.br

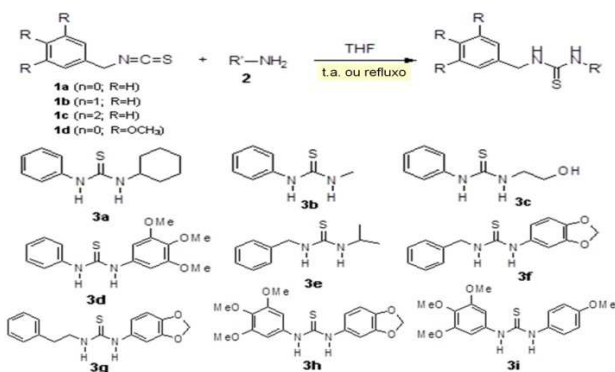
Palavras Chave: tioureia, antiplaquetário, agregação, ciclooxigenase-1

### Introdução

A aterotrombose e o tromboembolismo venoso representam as causas mais frequentes de morbidade e mortalidade no mundo. A terapêutica baseia-se no uso de fármacos antitrombóticos, bem como agentes antiplaquetários. Entretanto, esses agentes apresentam sua eficácia insatisfatória, devido a graves efeitos adversos<sup>1,2,3</sup>, o que evidencia a importância da busca por novos compostos mais seguros e eficazes. Nesse contexto, as tioureias surgem como alvo de estudos, pois constituem uma importante classe de substâncias na química medicinal, apresentando diversas atividades biológicas<sup>4</sup>. O objetivo desse trabalho foi preparar uma série de tioureias *N,N'*-dissubstituídas e avaliar seu perfil antitrombótico *in vitro* e *in silico*.

### Resultados e Discussão

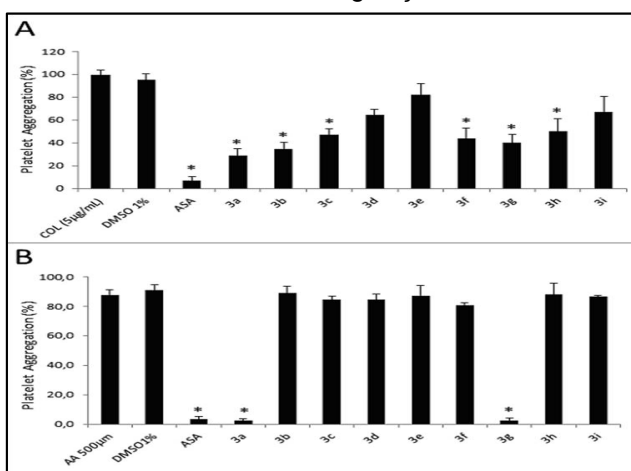
As tioureias *N,N'*-dissubstituídas foram obtidas através das reações descritas no **Esquema 1**. Os produtos foram obtidos com rendimentos na faixa de 85,0 a 98,0% e suas estruturas propostas foram confirmadas por IVTF, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e EMAR.



**Esquema 1.** Metodologia sintética aplicada para a obtenção das tioureias *N,N'*-dissubstituídas.

O perfil antitrombótico *in vitro* (100,0 μM) foi avaliado através da inibição da agregação plaquetária induzida por colágeno e ácido araquidônico (**Figura 1**): os derivados **3a** e **3g** destacaram-se, apresentando inibição de 97,2 e 97,3%, respectivamente, cujos valores de IC<sub>50</sub> foram equiparáveis a Aspirina<sup>®</sup> (IC<sub>50</sub> Aspirina = 40,3 μM; IC<sub>50</sub> **3a** = 40,1 μM e IC<sub>50</sub> **3g** = 39,5 μM); os resultados dos

ensaios de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e do tempo de protrombina (TP) não evidenciaram influência nas vias extrínseca ou intrínseca da cascata de coagulação.



**Figura 1.** Ensaios *in vitro* de agregação plaquetária: (A) Indução por colágeno e (B) Indução por ácido araquidônico.

Estudos de *docking* molecular (AutoDock<sup>®</sup>) com a enzima ciclooxigenase-1 (COX-1), demonstraram interações com resíduos de aminoácidos de seu sítio catalítico sugerindo que o perfil de atividade destes derivados pode estar associado a uma possível inibição desta. Os estudos de SAR mostraram que os parâmetros estruturais são mais relevantes para o perfil antiplaquetário apresentado do que os parâmetros eletrônicos.

### Conclusões

Os resultados apontam para a promissora atividade antitrombótica desta classe de substâncias justificando futuras investigações. A metodologia utilizada para obtenção das tioureias mostrou-se rápida e eficiente com a obtenção destas em ótimos rendimentos.

### Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES e FAPERJ.

<sup>1</sup>Baker, D. C.; Brassard, J. *Toxicol. Pathol.* **2011**, 39, 281–288.

<sup>2</sup>Chaves, D. S. de A. *et al. Quím. Nova.* **2010**, 33, 172–180.

<sup>3</sup>a) Yao, J.; Chen, J.; He, Z.; Sun, W.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2923–2929. b) Li, J., et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3177–3188.

c) Schroeder D.C., *Chem. Rev.* **1955**, 181–228.

<sup>4</sup>Schroeder D.C., *Chem. Rev.* **1955**, 181–228.